

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/47408 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00, 10/00

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12955

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHMELZEISEN-REDEKER, Guenther [DE/DE]; Am Wingertsberg 20b, 64653 Lorsch (DE). FRUHSTORFER, Heinrich [DE/DE]; Ketzerbach 47, 35037 Marburg (DE). FINK, Alexander [DE/DE]; Bachstrasse 9, 68167 Mannheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Dezember 2000 (19.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, 68298 Mannheim (DE).

(30) Angaben zur Priorität:

199 63 034.8 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.

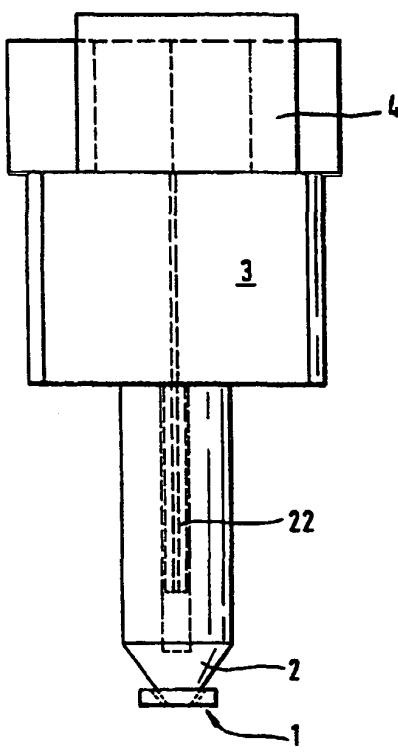
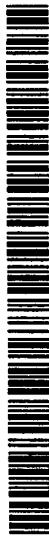
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; 68298 Mannheim (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Titel: SYSTEM FOR IMPROVED DETERMINATION OF THE LEVEL OF GLUCOSE IN INTERSTITIAL FLUID

(54) Bezeichnung: SYSTEM ZUR BESTIMMUNG DES GLUKOSESPIEGELS IN INTERSTITIELLER FLÜSSIGKEIT



WO 01/47408 A1

(57) Abstract: A system for determining the level of glucose of a user, comprising a sampling device used to take a sample of interstitial fluid (ISF) and a means for reducing the time lag between the concentration of glucose in interstitial fluid and in the blood of the patient.

(57) Zusammenfassung: System zur Bestimmung des Glukosespiegels eines Benutzers, beinhaltend eine Entnahmeverrichtung zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit (ISF) und ein Mittel zur Verringerung eines zeitlichen Versatzes zwischen einer Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit und im Blut des Patienten.

WO 01/47408 A1



Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

SYSTEM ZUR BESTIMMUNG DES GLUKOSESPIEGELS IN INTERSTITIELLER FLÜSSIGKEIT

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Bestimmung des Glukosespiegels eines Benutzers aufgrund von Messungen in interstitieller Flüssigkeit.

10 Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) haben gezeigt, daß mit einer intensiven Kontrolle des Blutzuckerspiegels die Spätfolgen von Diabetes mellitus (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) erfolgreich reduziert werden können (DCCT, 1993). Zur Bestim-
mung der Blutzuckerkonzentration muß der Patient einen Bluttropfen auf einen Teststreifen auf-
bringen, der dann analysiert wird. Zur Gewinnung des Bluttropfens ist es notwendig, daß sich
15 der Patient mit einer Lanzette in die Fingerbeere sticht. Der damit verbundene Schmerz führt
dazu, daß die Messungen, die bei intensiver Behandlung in der Regel ca. 4-5 mal am Tag erfol-
gen sollen, in der Praxis wesentlich seltener durchgeführt werden und dadurch eine schlechtere
Kontrolle des Blutzuckerspiegels erfolgt.

20 Aus diesem Grund ist es notwendig, neue Meßsysteme für die Diabetes Kontrolle zu entwickeln,
die ohne Blut und damit auch ohne schmerhaftes Fingerstechen auskommen. Ein Ansatz ist die
Verwendung von interstitieller Flüssigkeit (ISF) anstelle von Blut als Probenmedium.
Interstitielle Flüssigkeit ist die Flüssigkeit in den Zellzwischenräumen (Interstitial). Inzwischen
existieren verschiedene Methoden zur Gewinnung von interstitieller Flüssigkeit und
25 verschiedene Forscher haben unabhängig von der Gewinnungsmethode gezeigt, daß es
prinzipiell möglich ist, die Glukosekonzentration anstatt in Blut in interstitieller Flüssigkeit zu
bestimmen (Kayashima, 1991; Bantle, 1997; Tamada, 1995; Jensen, 1995; Guy, 1996).

(Kayashima, S.; et al.: "New noninvasive transcutaneous approach to blood glucose monitoring:
30 successful glucose monitoring on human 75g OGTT with novel sampling chamber" IEEE Trans.
Biomed. Eng. 38(8); 752757; 1991

Bantle, J.P.; Thomas, W.: "Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal
interstitial fluid" J. Lab. Clin. Med. 130 (4); 436-441; 1997

Tamada, et al.: "Measurement of glucose in diabetic subjects using noninvasive transdermal extraction" Nature Medicine 1(11); 1198; 1995

Jensen, B.M.; et al.: "Glucose content in human skin: relationship with blood glucose levels" Scand. J. Clin. Lab. Invest. 55; 427-432; 1995

5 Guy, R.H.; Potts, R.O.; Tamada, J.A.: "Noninvasive techniques for in vivo glucose sensing" Diabetes, Nutrition & Metabolism 9; 42-46; 1996)

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die gemessene Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit nicht direkt mit den in Blut gemessenen Werten korrelieren. Im stationären Zustand
10 erreicht die Glukosekonzentration im Interstitium einen bestimmten, in der Regel jedoch konstanten, Prozentsatz der Blutglukosekonzentration. Dabei beträgt unter stationären Bedingungen die interstitielle Glukosekonzentration zwischen 67% - 106% relativ zur Blutglukose (Kayashima 1991; Kimura 1993; Roe, 1998).

Kimura, J.: "Noninvasive blood glucose concentration monitoring method with suction effusion fluid by ISFET biosensor" Appl. Biochem. Biotechnol. 41(1-2); 55-58; 1993
15 Roe, J.N.; Smoller, B.R.: "Bloodless glucose measurement" Critical Reviews in therapeutic drug carrier systems 15(3); 199-241; 1998

Bei zeitlichen Änderungen der Glukosekonzentration wird ein zeitlicher Versatz zwischen den
20 Änderungen im Blut und im Interstitium beobachtet. Dieser Zeitversatz beträgt zwischen 2 und 60 Minuten (Roe, 1998; Jensen 1995; Tamada, 1995, Kayashima 1991), wobei die Glukosekonzentration im Interstitium der Blutglukosekonzentration nacheilt. Die Größe des Zeitversatzes ist abhängig von der Art der Probengewinnung und von physiologischen Parametern (Roe 1998;
25 Tamada 1995).

Sowohl bei stationären, als auch bei dynamischen Untersuchungen ist entscheidend, aus welchen Geweben (subcutan, dermal, epidermal) die Probe gewonnen wird und wie groß die Zeitspanne ist, die benötigt wird, um ein ausreichendes Probenvolumen zu gewinnen.

30 Die große Bandbreite des Zeitversatzes in den Literaturdaten zeigt, daß der Zeitversatz zumindest interindividuell aber auch intraindividuell schwanken kann.

Außerdem wurde gefunden, daß der Zeitversatz der Glukosekonzentrationen durch die Diffusionsstrecke, die die Glukosemoleküle zwischen Blut und Interstitium zurücklegen müssen, beeinflußt wird. Daraus kann man für den Ort der Entnahme interstitieller Flüssigkeit schließen, daß an Orten mit hoher Kapillardichte der Zeitversatz kleiner ist als in weniger gut versorgten Gewebevolumina.

Da über viele Jahre Blut als vorrangiger Parameter zur Beurteilung des Status des Diabetikers herangezogen wurde, muß eine neue Meßmethode mit der Glukosekonzentration in Blut eng korrelieren, um sich in bestehende Behandlungsschemata einzufügen. Für die Etablierung auf ISF basierender Systeme ist es von entscheidender Bedeutung, daß eine genaue und präzise Korrelation zwischen den im interstitiellen Raum gemessenen und Blutglukosewerten existiert. Andernfalls müßten sowohl alle im medizinischen Umfeld Tätigen, als auch Patienten für die Verwendung dieser Meßmethode auf Änderungen im Vergleich zur Blutglukosekonzentration neu geschult werden (Roe 1998).

Da neben technischen auch physiologische Parameter für die Größe des Zeitversatzes dynamischer Glukoseänderungen in Blut und Interstitium verantwortlich sind, bedeutet dies, daß grundsätzlich alle auf der Verwendung interstitieller Flüssigkeit beruhenden Verfahren von der Problematik des Zeitversatzes betroffen sind. Überschreitet der Zeitversatz einen bestimmten Grenzwert, kann das jeweilige Verfahren nicht für Einzelmessungen zur Bestimmung der interstitiellen Glukosekonzentration herangezogen werden, da ohne Informationen über

- a) den Trend der Glukoseänderung
- b) die Größe des aktuellen Zeitversatzes
- c) die Geschwindigkeit der Änderung

die Bedeutung des in interstitieller Flüssigkeit bestimmten Glukosewerts nicht beurteilt werden kann. Aufgrund des Fehlens von zeitlich benachbarten Vergleichswerten ist ein Zeitversatz für sogenannte "Spot-Messungen", bei denen zwischen den Einzelmessungen größere Zeitabstände liegen, besonders kritisch.

Würde beispielsweise die Glukosekonzentration im Blut mit einer Geschwindigkeit von 3 mg/dl/min sinken und betrüge der Zeitversatz zu der in ISF gemessenen Konzentration 30 min, so würde einer Glukosekonzentration von 160 mg/dl in ISF eine Glukosekonzentration von 70 mg/dl in Blut entsprechen. Ohne Kenntnis der oben beschriebenen Punkte a) bis c) könnte der Diabetiker den gemessenen Wert nicht beurteilen und würde eventuell die dringend erforderlichen Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypoglykämie unterlassen und wäre dadurch lebensbedrohlich gefährdet.

10 Aus diesem Grund ist es notwendig, den Zeitversatz zwischen Glukosemesswerten in Blut und in ISF soweit zu minimieren, daß sich die gemessenen Werte unter dynamischen Bedingungen möglichst gut entsprechen. Weiterhin ist es notwendig Zeitversatz von Messung zu Messung soweit möglich konstant zu halten. Auf diese Weise ist es möglich, einen Glukosespiegel zu ermitteln, der den Blutglukosespiegel repräsentiert.

15

Im Stand der Technik sind bisher lediglich Vorrichtungen zur Messung von Glukosekonzentrationen in ISF bekannt, die den beschriebenen Zeitversatz hinnehmen, wie z.B. die in US 5,820,570 beschriebene Methode. Dementsprechend weist der Stand der Technik den Nachteil auf, daß die in ISF bestimmte Glukosekonzentration nicht mit der aktuell im Blut vorliegenden 20 übereinstimmt.

25

Erfnungsgemäß wurde gefunden, daß der Zeitversatz zwischen interstitieller und Blutglukosekonzentration schwankt, weil sich die physiologischen Rahmenbedingungen ändern. Diese müssen durch gezielte Beeinflussung kontrolliert werden, um den Zeitversatz zu minimieren.

Einfluß auf den Zeitversatz haben folgende Parameter:

- Extravasation
- Durchblutung
- 30 Glukoseverbrauch in den Zellen
- Diffusionkoeffizient
- Diffusionsstrecke

Zur Lösung der oben erläuterten Probleme der Ermittlung von Glukosekonzentrationen aufgrund von Messungen in interstitieller Flüssigkeit werden im folgenden Möglichkeiten (Methoden und Vorrichtungen) zur Beeinflussung und Minimierung des Zeitversatzes zwischen

5 Blutglukosekonzentration und interstitieller Glukosekonzentration bei dynamischen Änderungen beschrieben.

Dabei werden zunächst prinzipielle Möglichkeiten aufgezeigt, die es ermöglichen, die physiologischen Faktoren, die den Zeitversatz beeinflussen, zu manipulieren. Später werden technische

10 Lösungsmöglichkeiten zur Umsetzung der Prinzipien in die Praxis dargestellt.

Durch den Einsatz dieser neu entwickelten Verfahren, können Methoden zur Bestimmung der Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit auch zu Einzelmessungen (Spot-Messungen) herangezogen werden, da durch die Minimierung des Zeitversatzes die gemessene interstitielle

15 Glukosekonzentration besser mit der aktuellen Blutglukosekonzentration korreliert.

Im folgenden sind die grundlegenden Prinzipien und Möglichkeiten für die technische Umsetzung der Erfindung beschrieben:

20 Erhöhung der Extravasation:

Durch die Änderung der Eigenschaften des Gefäßendothels kann die Extravasation von Flüssigkeit (von Plasma in die interstitielle Flüssigkeit) und Glukose beeinflußt werden.

Maßnahmen zur Erhöhung der Extravasation können sein:

25 Die Anwendung von Ultraschall

Die Applikation bestimmter Pharmaka (z.B. Capsaicin, Histamin)

Veränderung der Durchblutung eines bestimmten Gewebsvolumens

Erhöhung der Durchblutung:

Die Glukose im interstitiellen Gewebe kommt aus den Kapillaren. Je geringer die Durchblutung in einem Gewebsvolumen ist (geringe Blutfließgeschwindigkeit bzw. vollständiges Erliegen des Blutflusses in den Kapillaren), desto weniger genau repräsentiert das in diesem Gewebsvolumen vorliegende Kapillarblut die im restlichen Körper aktuell vorliegende Blutglukosekonzentration. Dies trifft um so mehr bei sich schnell ändernden Blutglukosewerten zu.

Voraussetzung für die Angleichung der interstitiellen Glukosekonzentration an die Blutglukosekonzentration ist ein effektiver Austausch zwischen Kapillaren und interstitiellem Raum. Dieser Austausch wird durch eine hohe Durchblutung erreicht. Da die physiologischen Schwankungen der Durchblutung extrem groß sind (bis zu Faktor 100), müssen Maßnahmen zur Sicherstellung eines Mindestblutflusses im betreffenden Gewebsvolumen ergriffen werden, um reproduzierbare und minimierte Zeitversätze zu ermöglichen.

Durch die lokale Änderung der Durchblutung des unter Beobachtungen stehenden Gewebevolumens werden auch die Diffusionskoeffizienten beeinflußt. Außerdem ändert sich die Anzahl der durchbluteten Kapillaren und damit die Abstände zwischen den aktiven Kapillaren, wodurch die Diffusionsstrecken verringert werden.

Durch eine Reihe von Maßnahmen kann der Blutfluß lokal erhöht werden:

- Lokale Änderung der Temperatur
- Durchblutungsänderung als Reizantwort auf chemische Reizung der Nozizeptoren.
- Durchblutungsänderung als Reizantwort auf mechanische Reizung von Mechano- und Nozizeptoren
- Änderung der Umgebungsbedingungen zur Erzeugung einer systemischen Reaktion (z.B. Änderung der Außentemperatur)

Eine Steigerung der Durchblutung hat auch eine Erhöhung der Anzahl der gleichzeitig durchbluteten Kapillaren zur Folge. Dadurch erhöht sich die Anzahl der geöffneten und durchbluteten Kapillaren pro Gewebsvolumen, wodurch sich der Abstand zwischen den durchbluteten Kapillaren und damit auch die Diffusionsstrecke verkleinert.

5

Erhöhung des Diffusionskoeffizienten

Die beiden Kompartimente Blut und Interstitium sind durch die Gefäßmembran (Gefäßendothel) getrennt. Der Austausch von Glukosemolekülen zwischen beiden Kompartimenten muß über 10 diese Membran erfolgen. Grundlage des Austauschs von Molekülen durch eine Membran ist das 1. Fick'sche Gesetz:

$$J = - D \left(\frac{dc}{dx} \right)$$

15 wobei J der Flux (Anzahl diffundierender Teilchen pro Zeiteinheit); c die Konzentrationsdifferenz zu beiden Seiten der Membran und x die Diffusionsstrecke ist. D ist der Diffusionskoeffizient.

20 Dadurch wird klar, daß der Flux bzw. die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleichs von der Konzentrationsdifferenz c und dem Diffusionskoeffizienten D abhängig ist.

In den Diffusionskoeffizient D geht entsprechend der Gleichung

$$D = \frac{(kT)}{(6\pi\eta r)} \quad (k=\text{Boltzmann Konstante}; \eta=\text{Viskosität des Mediums}; r=\text{Molekülgröße})$$

25

die Temperatur T ein.

Aus diesen Gleichungen ist ersichtlich, daß durch die Beeinflussung des Diffusionskoeffizienten 30 der Flux verändert werden kann. Dies kann auf zwei Wegen erfolgen: Zum einen kann man die Temperatur des Gewebes lokal erhöhen und dadurch den Blutfluß steigern, zum anderen kann man den Blutfluß im untersuchten Gewebe lokal erhöhen und dadurch auch die Temperatur erhöhen.

Beeinflussung oder Berücksichtigung des Glukoseverbrauchs durch Zellen:

In der Haut befinden sich auch Zellen, die Glukose verbrauchen, wodurch die im Interstitium gemessene Glukosekonzentration im Verhältnis zur Glukosekonzentration im Blut verändert wird. Wird dieser Glukoseverbrauch durch geeignete z.B. pharmakologische Maßnahmen, minimiert, kann die Glukosekonzentration im Interstitium der Glukosekonzentration im Blut angeähnert werden. Alternativ dazu können Mechanismen entwickelt werden, um den Verbrauch der Zellen im beobachteten Gewebe zu bestimmen. Ist der Verbrauch der Zellen bekannt, kann der Effekt auf das Verhältnis der Glukosekonzentrationen berücksichtigt werden.

10

Gemäß den vorstehend genannten Einflußparametern betrifft die folgende Erfindung ein System zur Bestimmung des Glukosespiegels eines Benutzers, das eine Entnahmeverrichtung zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit, sowie ein Mittel zur Verringerung eines zeitlichen Versatzes zwischen einer Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit und einer Glukosekonzentration im Blut des Patienten beinhaltet.

15

Entnahmeverrichtungen zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit können vielfältiger Natur sein. Bevorzugt sind Entnahmeverrichtungen im Rahmen dieser Erfindung invasive bzw. minimalinvasive Nadeln, Kanülen, Katheter etc.. Es sollen von diesem Begriff jedoch auch Ausführungsformen umfaßt sein, die nicht im eigentlichen Sinne invasiv sind, wie beispielsweise Ultraschallvorrichtungen und Iontophorese. Insbesondere sind als Entnahmeverrichtungen Kanülen geeignet, die in die Dermis eingeführt werden, um von dort interstitielle Flüssigkeit zu entnehmen. Weiterhin ist es möglich, in die Haut eine oder mehrere kleine Öffnungen einzubringen, durch die interstitielle Flüssigkeit nach außen dringen kann. Das Erzeugen der genannten Perforationen kann beispielsweise durch Nadeln wie z.B. in der US 5,820,570 beschrieben oder Lasereinwirkung (siehe z.B. WO 97/07734) erfolgen. Eine weitere Klasse von Entnahmeverrichtungen basiert darauf, daß eine Entnahmeverrichtung in den Körper implantiert wird, d. h. dort für einen längeren Zeitraum verbleibt. Solche Entnahmeverrichtungen sind beispielsweise semipermeable Katheter, wie sie aus dem Bereich der Mikrodialyse oder Ultrafiltration bekannt sind. Derartige Katheter besitzen eine semipermeable Membran, durch die interstitielle Flüssigkeit oder zumindest Teile davon, die den Analyt beinhalten, hindurchtreten können. Solche Katheter sind beispielsweise in der US 5,174,291 und US

4,77,953 beschrieben. Semipermeablen Katheter sind insbesondere für ein kontinuierliches bzw. quasi kontinuierliches Monitoring der Glukosekonzentration geeignet. Unter einer quasi kontinuierlichen Überwachung des Glukosespiegels wird eine Vorgehensweise verstanden, bei der der Katheter zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit über eine gewisse Zeit im Körper verbleibt und dazu dient, in zeitlichen Abständen oder kontinuierlich einen Analyten zu gewinnen. Eine solche Vorgehensweise ist im Bereich der Mikrodialyse, der Ultrafiltration, sowie der Mikropertfusion geläufig.

Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung sind Mittel zur Verringerung eines zeitlichen Versatzes zwischen der Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit und der Glukosekonzentration im Blut des Patienten. Ein mögliches Mittel zur Verringerung des zeitlichen Versatzes ist eine Heizvorrichtung, mit der ein Hautareal, aus dem eine Entnahme von interstitieller Flüssigkeit erfolgen soll, vor der Entnahme erwärmt wird. Eine Heizvorrichtung kann beispielsweise ein Heizelement aufweisen, das durch Stromfluß aufgeheizt wird. Im Zusammenhang mit einer solchen Heizvorrichtung ist es vorteilhaft, einen Temperatursensor vorzusehen, der die Temperatur des Heizelementes oder noch besser die Temperatur des Hautareals, aus dem eine Entnahme erfolgen soll, ermittelt. Neben den klassischen Temperatursensoren, wie temperaturabhängige Widerstände und thermoelektrische Elemente, kann zum Beispiel auch eine Infrarotmeßeinrichtung zur Temperaturüberwachung verwendet werden. Neben der reinen Temperaturmessung und Regulierung kann man, um einerseits eine ausreichende Erwärmung des Hautareales zu erzielen und andererseits Verbrennungen zu vermeiden, eine Zeitmeßeinheit vorzusehen, die die Einwirkdauer der Erwärmung aufnimmt und nach Ablauf einer vorbestimmten bzw. vom Benutzer einstellbaren Zeit entweder ein Signal ausgibt, das den Benutzer auffordert, eine Entnahme von interstitieller Flüssigkeit vorzunehmen oder aber eine automatische Entnahme einleitet. Eine automatische Entnahme kann beispielsweise erfolgen, indem eine mit einer Feder vorgespannte Kanüle in das Hautareal eingestochen wird, und aus der Kanüle austretende, interstitielle Flüssigkeit analysiert wird. Besonders vorteilhaft ist ein System, in dem eine Heizvorrichtung und eine Entnahmeverrichtung integriert sind und Heizen und Entnahme in der gleichen Positionierung der Vorrichtung an der Hautoberfläche erfolgen kann. Dies ist beispielsweise möglich, wenn eine Heizvorrichtung vorgesehen wird, die eine Andruckfläche zum Andrücken an die Hautoberfläche aufweist, in der sich eine Ausnehmung befindet. Die Entnahmeverrich-

tung kann bei dieser Ausgestaltung durch die Ausnehmung auf das darunterliegende Hautareal zugreifen.

Ein weiteres Mittel zur Verringerung des Zeitversatzes ist eine Ultraschalleinheit, mit der Ultraschall auf das Hautareal, aus dem eine Entnahme von ISF erfolgen soll, appliziert wird. Geeignete Ultraschalleinheiten sind beispielsweise in den Dokumenten US 5,231,975 und US 5,458,140 beschrieben. Auch bei Anwendung einer Ultraschalleinheit ist es günstig, wenn diese Einheit zusammen mit der Entnahmeverrichtung in einem System integriert ist, so daß dem Benutzer eine kompakte Handhabungseinheit zur Verfügung steht und er keine getrennten Komponenten handhaben muß. Ähnlich wie im Fall der Heizvorrichtung ist es auch bei Anwendung einer Ultraschalleinheit günstig, wenn die Ultraschalleinwirkung zur Verringerung des Zeitversatzes und die Entnahme von ISF in der gleichen Positionierung des Systems auf der Hautoberfläche erfolgen kann. Vorzugsweise besitzt die Ultraschallvorrichtung demgemäß eine Andruckfläche zum Andrücken an eine Hautoberfläche, in der sich eine Ausnehmung befindet, durch die die Entnahmeverrichtung auf das darunterliegende Hautareal zugreifen kann.

Eine weitere Ausgestaltung des Mittels zur Verringerung des Zeitversatzes besteht in einer Verabreichungseinheit für einen durchblutungsfördernden Stoff auf ein Hautareal. Die Bezeichnung durchblutungsfördernder Stoff umfaßt sowohl Einzelstoffe wie zum Beispiel Capsaicin als auch Stoffgemische, bei denen beispielsweise der primär durchblutungsfördernde Stoff in einem Gel oder in einer Emulsion eingebettet ist. Eine Verabreichungseinheit kann beispielsweise aus einem saugfähigen Material wie einem Vlies bestehen, das mit dem durchblutungsfördernden Stoff getränkt ist. Das Hautareal, aus dem die Entnahme erfolgen soll, kann durch Anpressen des Vlieses an die Hautoberfläche mit dem durchblutungsfördernden Stoff versehen werden. Auch bei dieser Ausführungsform der Erfindung ist es günstig, eine Zeitmeßvorrichtung vorzusehen, die Zeit ab der Verabreichung des durchblutungsfördernden Stoffes auf die Hautoberfläche mißt und nach einer vorbestimmten Zeit bzw. nach einer vom Benutzer zu wählenden Zeit entweder ein Signal ausgibt oder eine Entnahme einleitet.

Im Rahmen dieser Erfindung sind Entnahmeverrichtung und das Mittel zur Verringerung des zeitlichen Versatzes separate Funktionseinheiten, die jedoch (sogar bevorzugt) in einer Handhabungsvorrichtung vereinigt sein können.

Für die vorstehend genannten Ausführungsformen der Erfindung ist es weiterhin vorteilhaft, wenn das System einen Oxymeter aufweist, mit dem der Durchblutungsgrad eines Hautareales bestimmt wird, aus dem eine Entnahme von ISF erfolgen soll. Aufgrund einer Messung des Durchblutungsgrades kann sowohl die Intensität der Beheizung oder der Ultraschalleinwirkung 5 geregelt werden als auch die Zeitdauer der Einwirkung. Mit dem Oxymeter kann beispielsweise überwacht werden, wann ein vorgewählter Durchblutungsgrad erreicht ist und es kann entweder ein Signal ausgegeben werden, daß eine Entnahme erfolgen soll oder das System führt die Entnahme automatisch durch. Oxymeter sind als solche im Stand der Technik bekannt. In der Regel arbeiten sie auf Basis einer Infrarottransmissionsmessung, um die Menge des im untersuchten 10 Volumen vorhandenen (mit Sauerstoff angereicherten) Blutes zu bestimmen.

Das erfindungsgemäße System kann auch eine Analyseeinheit zur Bestimmung der Glukosekonzentration in der entnommenen ISF beinhalten. Es wurde gefunden, daß ISF prinzipiell auf die gleiche Weise analysiert werden kann, wie dies für Blut geläufig ist. Somit kommen zur Analyse 15 der ISF sowohl photometrische Messungen in Frage, bei denen die Verfärbung einer Testchemie bestimmt wird als auch elektrochemische Bestimmungen. Beide Verfahren sind für Blutzuckermessgeräte hinlänglich bekannt, so daß an dieser Stelle nicht näher auf sie eingegangen wird. Weiterhin kann der Glukosegehalt der ISF auch reagenzfrei durch Aufnahme eines Infrarotspektrums erfolgen. Ein weiteres Bestimmungsverfahren, das insbesondere für kontinuierliche 20 Messungen geeignet ist, basiert auf einer elektrochemischen Meßzelle, bei der die durch Glukose und Glukoseoxidase (GOD) gebildete Menge an Wasserstoffperoxid bzw. an verbrauchtem Sauerstoff bestimmt wird. Bei derartigen Sensoren kann das glukoseverbrauchende Enzym im Bereich des Sensors immobilisiert sein oder das Enzym wird als Lösung der entnommenen ISF bzw. einem Dialysat oder Ultrafiltrat zugesetzt.

25 Eine Besonderheit der Entnahme von interstitieller Flüssigkeit gegenüber einer Glukosebestimmung im Blut besteht darin, daß die zur Verfügung stehenden Fluidmengen kleiner sind, in der Regel unter 1 µl. Dementsprechend müssen Nachweisysteme verwendet werden, die mit diesen kleinen Flüssigkeitsmengen auskommen. Vorteilhaft sind insbesondere Entnahmeverrichtungen 30 mit einer Kanüle, die mit ihrem distalen Ende in das Interstitium eingeführt wird und an ihrem proximalen Ende interstitielle Flüssigkeit austritt. Um Fluidverluste gering zu halten und die Entnahme durch Kapillarwirkung zu unterstützen, sollte der Innendurchmesser der Kanüle vor-

zugsweise unterhalb 0,2 mm liegen. Es ist weiterhin günstig, wenn das proximale Ende der Kanüle, aus dem die ISF austritt, direkt in Nachbarschaft zu einem Testelement endet, so daß die ISF direkt auf das Testelement appliziert wird.

5 Die vorliegende Erfindung wird nunmehr anhand von konkreten Ausführungsformen näher erläutert:

Figur 1: System mit einer Entnahmekanüle sowie einem Heizelement im Querschnitt

10 Figur 2: Oberseitenansicht des Systems aus Figur 1

Figur 3: Manschette zur Erhöhung der Durchblutung

Figur 4: Separate Einheit zur Flüssigkeitsgewinnung

15 Die Vorrichtung in Figur 1 besitzt ein Heizelement (1), ein Element zur Flüssigkeitsgewinnung (2), sowie eine Analyseeinheit (3). In das Heizelement ist ein Temperatursensor integriert, der zum einen die Temperatur an der Hautoberfläche zur Vermeidung von Schädigungen überwacht und zum anderen in Verbindung mit der Steuerelektronik (4) die Zeitdauer, in der die gewünschte Zieltemperatur appliziert wurde, bestimmt und dann den Gewinnungsvorgang automatisch auslöst. Das Element zur Flüssigkeitsgewinnung, d. h. die Entnahmeverrichtung beinhaltet einen Druckring (21), wie aus Figur 2 erkennbar. Der Druckring ist von dem Heizelement (1) umgeben. Im Zentrum des Druckringes befindet sich eine Ausnehmung, durch die die Kanüle (22) in die Haut eingeführt werden kann. Zum Antrieb der Kanüle besitzt die Vorrichtung einen Druckknopf, durch dessen Betätigung der Benutzer die Kanüle in die Dermis einführen kann.

20 Das System besitzt auch Mittel, um die Eindringtiefe der Kanüle in die Haut zu begrenzen. Vorgezugsweise kann die Eindringtiefe vom Benutzer innerhalb eines vorgesehenen Bereiches eingestellt werden.

25 30 In der Einheit zur Flüssigkeitsgewinnung (2) sind Detektoren zur Bestimmung des gewonnenen Flüssigkeitsvolumens und zur Überwachung der Probenqualität (Verunreinigung mit Blut) inte-

griert. Die Analyseeinheit (3) kann aus konventionellen Glukosemeßgeräten (optische oder elektro-chemische Messung) bestehen.

Figur 3 zeigt eine Einheit zur Erhöhung der Durchblutung in Manschettenform. Die Manschette 5 (30) wird am Arm des Probanden befestigt. In der Manschette ist ein Heizdraht (31) integriert, der über eine elektrische Steuereinheit (32) mit Strom versorgt wird. Die Steuereinheit begrenzt zum einen die Temperatur des Heizdrahtes und definiert zum anderen die Zeitdauer der Wärmeapplikation. In der Manschette befindet sich eine Ausnehmung (33), die als Zugang für eine Einheit zur Flüssigkeitsgewinnung dient.

10

Figur 4 zeigt eine separate Entnahmeverrichtung (40) zur Flüssigkeitsgewinnung. Für den Fall einer Trennung der Funktionseinheiten Entnahmeverrichtung und des Mittels zur Verringerung des zeitlichen Versatzes kann die Entnahmeverrichtung wie in Figur 4 dargestellt realisiert werden.

15

In den Griff (41) sind die Analyseeinheit (42) zur Detektion der Glukosekonzentration des Probenmediums und die Ausgabeeinheit (Display)(43) zur optischen Anzeige des Messwertes integriert. Die Probenflüssigkeit wird über die Kanüle (44) von der Haut bzw. dem Interstitium des Probanden/Patienten der Analyseeinheit zugeführt.

20

Patentansprüche

1. System zur Bestimmung des Glukosespiegels eines Benutzers, beinhaltend
 - 5 - eine Entnahmeverrichtung (2, 40) zur Entnahme von interstitieller Flüssigkeit (ISF)
 - ein Mittel (1, 31) zur Verringerung eines zeitlichen Versatzes zwischen einer Glukosekonzentration in interstitieller Flüssigkeit und im Blut des Patienten.
- 10 2. System gemäß Anspruch 1 bei dem das Mittel eine Heizvorrichtung (1, 31) ist, die ein Hautareal vor einer Entnahme von ISF aus diesem Hautareal beheizt.
3. System gemäß Anspruch 1, bei dem das Mittel eine Ultraschalleinheit zur Anwendung von Ultraschall auf ein Hautareal des Benutzers ist.
- 15 4. System gemäß Anspruch 1, bei dem das Mittel eine Verabreichungseinheit für einen durchblutungsfördernden Stoff auf ein Hautareal zur Entnahme von ISF ist.
5. System gemäß Anspruch 2 oder 3, bei dem die Entnahmeverrichtung eine Andruckfläche zum Andrücken an das Hautareal, sowie eine Ausnehmung in der Andruckfläche aufweist, 20 durch die die Entnahmeverrichtung in das Hautareal eingeführt werden kann.
6. System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, das eine Zeitmeßeinheit aufweist, die die Zeit von Beginn des Einwirkens des Mittels zur Verringerung des zeitlichen Versatzes auf ein Hautareal mißt und nach Erreichen einer vorbestimmten Einwirkzeit entweder ein Signal ausgibt, das dem Benutzer anzeigt, daß er eine Entnahme von ISF durchführen kann oder automatisch eine Entnahme von ISF einleitet.
- 25 7. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Entnahmeverrichtung eine Kanüle (22, 44) beinhaltet.

8. System gemäß Anspruch 7, bei dem die Kanüle ein distales Ende zur Aufnahme von ISF, sowie ein proximales Ende aufweist, das mit einem Testelement verbunden ist, so daß aus der Kanüle austretende ISF direkt dem Testelement zugeführt wird.
- 5 9. System gemäß Anspruch 1 oder 7, das einen Druckring (21) aufweist, der zur Entnahme von ISF gegen ein Hautareal gepreßt wird, um in diesem Hautareal einen erhöhten Innendruck zu erzeugen und die Entnahmeverrichtung (22) so angeordnet ist, daß eine Entnahme aus dem Hautareal im Inneren des Druckringes erfolgt.
- 10 10. System gemäß Anspruch 1, das eine Analyseeinheit zur Bestimmung der Glukosekonzentration in der entnommenen ISF beinhaltet.
11. System gemäß Anspruch 1, bei dem eine quasi kontinuierliche Entnahme von ISF erfolgt.
- 15 12. System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, das ein Oxymeter aufweist, mit dem der Durchblutungsgrad eines Hautareales aus dem eine ISF-Entnahme erfolgt, bestimmt wird.
13. System gemäß Anspruch 1, bei dem das Mittel zur Verringerung eines zeitlichen Versatzes die Form einer Manschette (30) besitzt.
- 20 14. System gemäß Anspruch 1, bei dem Entnahmeverrichtung und das Mittel zur Verringerung des zeitlichen Versatzes in einer Vorrichtung integriert sind.

1/2

Fig. 1

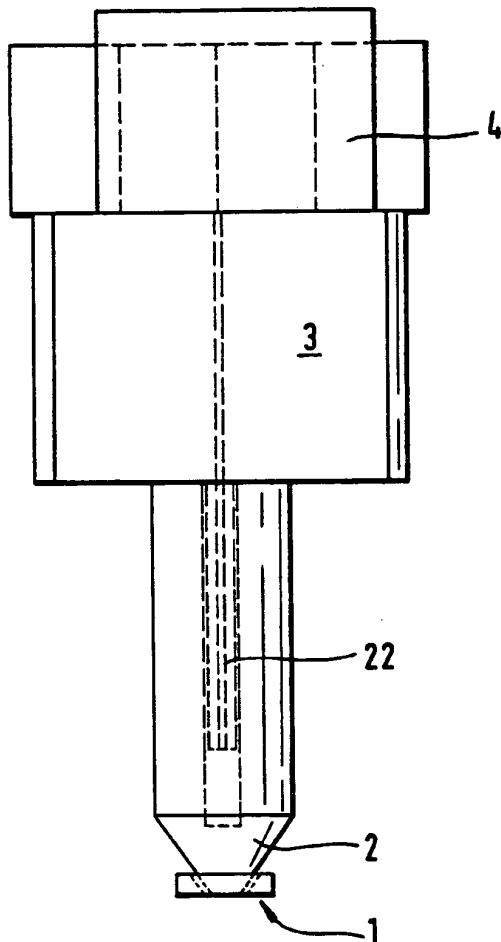
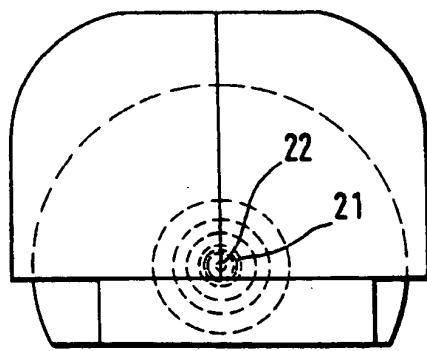


Fig. 2



2 / 2

Fig. 3

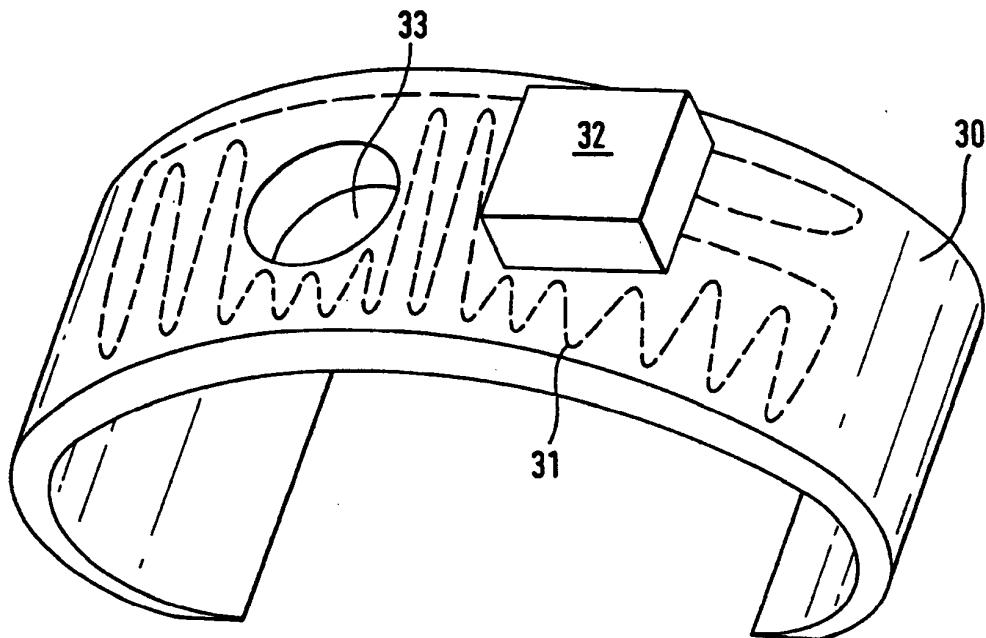
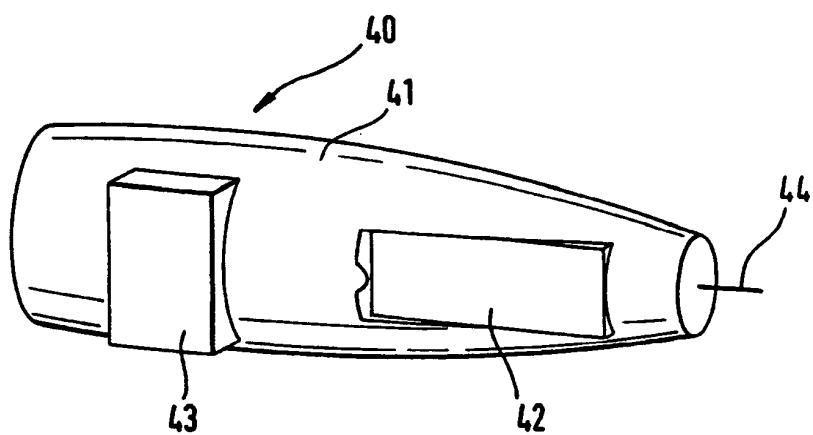


Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/12955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00 A61B10/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 951 493 A (GRAGE HENRY M ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) column 2, line 57 - line 63 column 3, line 5 - line 10 column 3, line 43 - line 52 column 8, line 31 - line 57 ---	1-3,5,7, 9,11,14
X A	WO 99 27852 A (ABBOTT LAB) 10 June 1999 (1999-06-10) page 6, line 12 - line 23 page 13, line 6 - line 18 page 14, line 3 - line 7 page 15, line 3 - line 12 ---	1,2,4,6, 9-11,14 5
X A	WO 98 34541 A (ABBOTT LAB) 13 August 1998 (1998-08-13) page 2, line 3 - line 24 page 12, line 10 - line 15 ---	1,3,5-7, 9,11,14 8
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2001

Date of mailing of the international search report

12/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
 PCT/EP 00/12955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MENDELSON YITHHAK : "Noninvasive Pulse Oximetry Utilizing Skin Reflectance Photoplethysmography" IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, vol. 35, no. 10, October 1988 (1988-10), pages 798-805, XP002164422 section IV, part B. "Skin Heating Studies" _____ WO 89 09562 A (KOELTRINGER PETER) 19 October 1989 (1989-10-19) page 6, line 1 - line 24 _____	12
A		12,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

b.	International Application No
	PCT/EP 00/12955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5951493 A	14-09-1999	US 6071250 A	06-06-2000
WO 9927852 A	10-06-1999	US 6155992 A EP 1035799 A	05-12-2000 20-09-2000
WO 9834541 A	13-08-1998	US 5913833 A EP 0964642 A	22-06-1999 22-12-1999
WO 8909562 A	19-10-1989	DE 3811855 A DE 3832245 A AT 92295 T DE 58905145 D EP 0336443 A EP 0367811 A ES 2044230 T JP 2503760 T US 5191895 A US 5293876 A	19-10-1989 29-03-1990 15-08-1993 09-09-1993 11-10-1989 16-05-1990 01-01-1994 08-11-1990 09-03-1993 15-03-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12955

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/00 A61B10/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 951 493 A (GRAGE HENRY M ET AL) 14. September 1999 (1999-09-14) Spalte 2, Zeile 57 – Zeile 63 Spalte 3, Zeile 5 – Zeile 10 Spalte 3, Zeile 43 – Zeile 52 Spalte 8, Zeile 31 – Zeile 57 ---	1-3,5,7, 9,11,14
X	WO 99 27852 A (ABBOTT LAB) 10. Juni 1999 (1999-06-10)	1,2,4,6, 9-11,14
A	Seite 6, Zeile 12 – Zeile 23 Seite 13, Zeile 6 – Zeile 18 Seite 14, Zeile 3 – Zeile 7 Seite 15, Zeile 3 – Zeile 12 ---	5
X	WO 98 34541 A (ABBOTT LAB) 13. August 1998 (1998-08-13) Seite 2, Zeile 3 – Zeile 24 Seite 12, Zeile 10 – Zeile 15 ---	1,3,5-7, 9,11,14 8
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2001

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

12/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knüpling, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

II. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12955

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MENDELSON YITHHAK : "Noninvasive Pulse Oximetry Utilizing Skin Reflectance Photoplethysmography" IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, Bd. 35, Nr. 10, Oktober 1988 (1988-10), Seiten 798-805, XP002164422 section IV, part B. "Skin Heating Studies" _____ WO 89 09562 A (KOELTRINGER PETER) 19. Oktober 1989 (1989-10-19) Seite 6, Zeile 1 - Zeile 24 _____	12
A		12,13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

b. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12955

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5951493	A	14-09-1999	US	6071250 A		06-06-2000
WO 9927852	A	10-06-1999	US	6155992 A		05-12-2000
			EP	1035799 A		20-09-2000
WO 9834541	A	13-08-1998	US	5913833 A		22-06-1999
			EP	0964642 A		22-12-1999
WO 8909562	A	19-10-1989	DE	3811855 A		19-10-1989
			DE	3832245 A		29-03-1990
			AT	92295 T		15-08-1993
			DE	58905145 D		09-09-1993
			EP	0336443 A		11-10-1989
			EP	0367811 A		16-05-1990
			ES	2044230 T		01-01-1994
			JP	2503760 T		08-11-1990
			US	5191895 A		09-03-1993
			US	5293876 A		15-03-1994